

MODELLVERSUCHE ZUR EPH - GESTOSE IM TIEREXPERIMENT

VON
Friedrich Frank Hennig
aus
Nürnberg

1976 № 3 65

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

MODELLVERSUCHE ZUR EPH - GESTOSE IM TIEREXPERIMENT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Friedrich Frank Hennig
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. K.-G. Bregulla

Korreferent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 13. August 1976

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Methodik	4
Ergebnisse und Diskussion	12
Zusammenfassung	13
Literaturverzeichnis	14
Biographische Daten	17

EINLEITUNG

Die EPH-Gestose ist eine als schwangerschaftsspezifische Erkrankung beschrieben. Ödem, Hypertonie und Proteinurie sind ihre Symptome. Die Ursache dieser Erkrankung ist unklar. Durch die klinische Beobachtung gestosekranker Schwangerer und durch tierexperimentelle Untersuchungen haben sich Modellvorstellungen ergeben, die als auslösendes Moment die uteroplazentare Minderdurchblutung sehen (1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 16, 17, 18, 19). Die akute oder chronische Minderung der Durchblutung im Bereich der uteroplazentaren Einheit soll die Ausschüttung vasopressorischer Substanzen über die Placenta in den mütterlichen Kreislauf zur Folge haben. Die Auslösung der Hypertonie, ein wahrscheinlich hormoneller Mechanismus, scheint einem Triggeregeschehen zu unterliegen, in dessen Gefolge Ödeme, Proteinurie und Nierenschäden auftreten.

Die Reduzierung der Uterus-Durchblutung wird bei den Frauen, bei denen das Schwangerschaftsprodukt zu einer erhöhten Wandspannung des Uterus führt, etwa bei Erstgebärenden, Mehrlingsschwangerschaften, Hydramnion oder Uterusfehlbildungen, als Spannungsgestose beschrieben. Die vaskulär bedingten Gestosen lassen sich durch lokale oder allgemeine Gefäßveränderungen erklären, etwa bei der Arteriosklerose, der essentiellen Hypertonie oder Gefäßanomalien im Bereich der Aorta (3, 4, 8).

Die Schwere der Erkrankung läßt sich durch den Umfang ihrer Symptome, Hypertonie, Proteinurie und Ödem nur bedingt beschreiben. Daß Leiden, die die Vitalkapazität des Körpers begrenzen, das Entstehen einer Gestoseerkrankung provozieren, wird bei der Einteilung in die echten Gestosen und die sogenannten Pfropfgestosen berücksichtigt (8).

Bei unklarer Ätiologie der Gestoseerkrankung kann die Therapie nur symptomatisch sein. "Gezielte Behandlungsversuche" stützen sich immer noch auf weitgehend hypothetische Vorstellungen (19). Bei strenger Selektion lassen sich fast bei einem Drittel aller unserer Schwangeren Gestosesymptome nachweisen (6). Nach dem Verblutungstod sterben heute noch die meisten Frauen in der Schwangerschaft und unter der Geburt an einer eklamptischen Gestose. Es besteht gar kein Zweifel daran, daß die Gestose den Verlauf der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes kompliziert und die perinatale Letalität stark mitprägt (6).

Um im Tierexperiment pharmakologisch wirksame Substanzen zur Gestosebehandlung zu testen, sollte ein reproduzierbares Gestosemodell geprüft und geschaffen werden. Nach den in der Literatur immer wieder beschriebenen Versuchen war es verschiedenen Untersuchern gelungen, durch die Einklemmung der Arteria uterina des schwangeren Uterus an Kaninchen oder Hunden eine Hypertonie und Proteinurie zu

provozieren (1, 2, 3, 10, 13). Soweit uns aus der gleichen Literatur bekannt ist, sind bisher Tierversuche, die diese Erkenntnisse ausnutzten, nicht gemacht worden, um den Wert einer medikamentösen Therapie bei der EPH-Gestose zu beschreiben. Wenn die Einengung der Arteriolen für die Minderdurchblutung verantwortlich gemacht wird, wäre eine selektive Aufhebung dieser Einengung im uteroplazentaren Bereich als erfolgreiche Behandlung gelegentlich denkbar. Wirkstoffe, die solche Reaktionen zur Folge haben, sind bekannt. Ihr Wert in der Gestosebehandlung ist noch unklar.

METHODIK

1. Versuchsreihe:

Um ein möglichst billiges und schnell reproduzierbares Modell zu erhalten, wurde in Anlehnung an die bekannten Versuche die Drosselung der Blutzufuhr zur Gebärmutter durch die präkonzeptive Ummantelung der Arteria uterina mit einem Gewebekleber^{*)} versucht. Als Tiere wurden virginelle geschlechtsreife weibliche Wistar-Ratten benutzt. Um eine zunehmende Anastomosierung über die Arteria ovarica zu verhindern, wurde der Kollateralkreislauf am Ende des Uterushorns bei der Hälfte der Tiere durch eine Ligatur unterbunden. 14 Tage nach der Operation kamen aus jeder Gruppe je 10 Tiere mit einem stabilen Zyklus über einen Zeitraum von zwei Zyklen zur unblutigen Blutdruckmessung. Das Verfahren ergibt mit Hilfe des Ultraschalls bei Ableitung der Druckwerte vom Rattenschwanz in Äthernarkose brauchbare Werte^{**)}. Mit der Konzeption ging die Blutdruckregistrierung mit einer täglichen Messung weiter bis zum Geburtstermin. Die Messungen erfolgten täglich zur gleichen Zeit, um Tageschwankungen auszuschließen.

Für den Leerversuch kamen Ratten der gleichen Rasse täglich während einer nichtträchtigen und später trächtigen Phase zur unblutigen Druckregistrierung.

*) Coapt^(R), Ethicon GmbH, 2000 Norderstedt

**) Die Methode der unblutigen Blutdruckmessung ist von H. Körner u. Mitarb. aus dem II. Physiol. Institut der Universität Erlangen-Nürnberg entwickelt und ihre Genauigkeit geprüft worden. Sie schien uns als Verfahren bei guter Korrelation zu blutigen Messungen ausreichend.

ERGEBNISSE

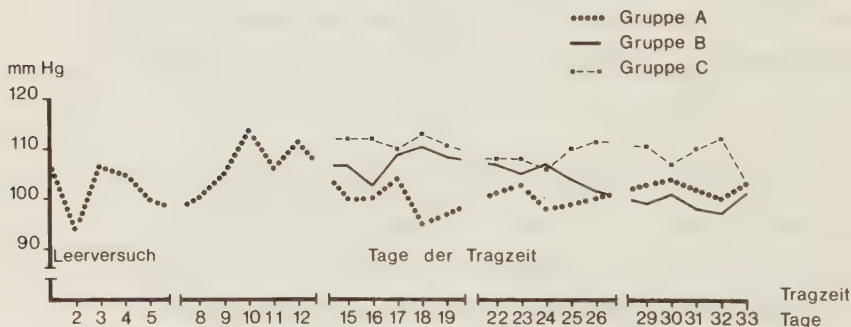
Die systolischen Blutdruckwerte der unbehandelten und nicht-trächtigen Tiere lagen im Durchschnitt um 100 mm Hg und änderten sich auch während der Tragzeit nicht auffallend. Das Diagramm 1 zeigt das. Bei den trächtigen Tieren, die durch die Kunststoffummantelung der Arteria uterina eine provozierte Gestose bekommen sollten, lagen die Druckwerte im Verhältnis zu den Tieren des Leerversuchs im gleichen Bereich. Die erwartete Drucksteigerung am Ende der Schwangerschaft durch die wirksam werdende Minderdurchblutung im uteroplazentaren Bereich ließ sich nicht erkennen. Eine Reduzierung der nidierten Keimzahl und der Geburtsgewichte der Feten fiel auf. Sie wurde nicht genau registriert. Die täglichen Äthernarkosen könnten den Minderwuchs erklären. Unabhängig davon sind aber intrauterine Retardierung bei entsprechender Begrenzung der Uterusdurchblutung bekannt (12, 14, 21, 22).

Bei den Interpretationen dieser Versuchsergebnisse ist für die statistische Berechnung eine Standardabweichung von $= 5,78$ angenommen worden, das bedeutet also, daß Blutdruckanstiege erst ab $3 p = 17,34$ mm Hg signifikant waren. Die in einzelnen Blutdruckkurven aufgetretenen Druckschwankungen bis zu 30 mm Hg erklären sich durch die Art ihrer Registrierung. Die Messung unter Anwendung anderer Narkotika, etwa Ketanest^(R), Chloralhydrat^(R) und Nembutal^(R) war bei

schlechter peripherer Durchblutung des Schwanzes nicht realisierbar.

Abbildung 1

Blutdruckverhalten der Ratten aus dem Leerversuch (Gruppe A) und nach Kunststoffummantelung der Arteria uterina mit nachfolgender Minderdurchblutung im utero-plazentaren Bereich während der Tragzeit. Bei den Tieren der Gruppe B war die Anastomosierung über die Arteria ovarica möglich. Bei der Gruppe C ist durch eine Ligatur zwischen Arteria ovarica und Arteria uterina eine kompensatorische Vergrößerung des Kollateralkreislaufes ausgeschlossen.



Das Blutdruckverhalten der Ratten bleibt unabhängig vom Zustand der Trächtigkeit gleich. Auch die zusätzliche Finenung der Arteria uterina mit einem Kunststoffmantel läßt keine zunehmende Blutdrucksteigerung im Sinne einer provozierten Gestose erkennen.

2. Versuchsreihe:

In der Annahme, mit der Ratte ein ungeeignetes Versuchstier für das Gestosemodell zu haben, wurden in einer zweiten Versuchsreihe Kaninchen nach den gleichen Kriterien, wie sie für die Untersuchung mit den Ratten beschrieben wurden, operiert. Die Ummantelung der Arteria uterina geschah hier aber primär mit einem in Längsrichtung geschlitzten Kunststoffschlauch, der mit dem Gewebekleber an das Gefäß angegossen wurde. Bei 8 Kaninchenbastarden eröffnete man in einer Kombinationsnarkose das Abdomen vom Unterbauchmedianschnitt aus. Die Arteria uterina wurde auf beiden Seiten freipräpariert und mit einem Kunststoffschlauch von 6 mm Länge und 1 mm Innendurchmesser ummantelt. Zur Fixierung und direkten Angleichung an das Gefäß kamen zwischen die Kunststoffmanschette und das Gefäß noch der Kunststoffkleber. Nach abgeschlossener Wundheilung wurden die Tiere gedeckt und am 14. und 27. Tag der Tragzeit die Arteria femoralis zur blutigen Blutdruckmessung kanüliert. Über eine Stadham-Sonde kamen die Druckschwankungen auf ein Großbild-Oszilloskop^{*)} unter Vorschaltung eines Elektromanometers^{**)} und wurden zusätzlich über einen Schreiber^{***)} dokumentiert. Am 27. Tag der Tragzeit wurde nach der Blutdruckregistrierung der Uterus mit den Früchten herauspräpariert, fixiert und histologisch untersucht.

*) Typ SGM 43 BN 901 S/N 296 Large Screen Oscilloscope, Knott-Elektronik, München.

**) Siemens SRW E 2044/01049

***) GE 410/24, Fritz Schwarzer GmbH, München.

Ergebnisse:

Von 8 operierten Tieren ließen sich nur 7 decken. Zwei Tiere abortierten am 10. und 12. Tag. Bei den übrigen 5 Tieren war eine Messung bis zu vier Stunden am 14. und 27. Tag der Tragzeit ohne Blutdruckanstieg nachweisbar. Gelegentlich auffallende Veränderungen des Blutdrucks bedeuteten keinen signifikanten Anstieg, da sie sich durch eine Änderung der Katheterlage oder Ausschalten peritonealer Reize erklären ließen.

3. Versuchsreihe:

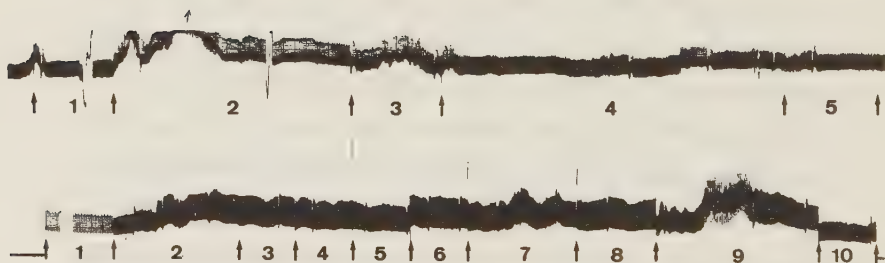
Außer der Einengung der Arteria uterina ist auch eine Gestosesymptomatik bei Kaninchen beobachtet worden, bei denen die Verminderung der Durchblutung im utero-plazentaren Bereich durch Z-Nähte in der Uterusmuskulatur im Bereich der Nidationsstelle erreicht wurde (2). Bei 15 Kaninchen, 8 Rassetieren und 7 Bastarden wurden in den letzten 7 Tagen der Tragzeit in einer Ketanest^(R)-Anästhesie die Arteria femoralis zur blutigen Druckmessung punktiert. Die Registrierung entsprach den im 2. Versuch beschriebenen Bedingungen. Die Tiere, vom Unterbauchmedianschnitt aus laparotomiert, bekamen dann die Z-Nähte nacheinander über jede Nidationsstelle gelegt. Bei einzelnen Tieren lagen letztlich bis zu 13 dieser Nähte. Die von den Umstechungen betroffenen Areale hatten eine Ausdehnung von etwa 1 cm².

Die Registrierung des Blutdruckverhaltens verlief bis zu 3 Stunden p. op. Dann wurden die Untersuchungen abgebrochen. 24 Stunden später erfolgte nochmals eine blutige intraarterielle Druckmessung, um Spätreaktionen sicher zu erfassen. Gelegentlich sind solche hypertone Blutdruckwerte erst nach 12 Stunden beschrieben (13). Nach der 2. Messung wurden die Uteri mit den Früchten herausgeschnitten und für die histologische Aufarbeitung fixiert.

Auch mit dieser Modifikation im Tierversuch hat sich keine Gestose provozieren lassen. Die Abb. 2 ist eine grafische Dokumentation der Versuche. Die lange Beobachtung nach der Operation schließt eine nicht erfaßte Spätreaktion wohl aus. Andere Untersucher berichten über ebenfalls negative Ergebnisse. Der auf den Kurven nachweisbare Blutdruckanstieg kann nicht als gestosebedingt gewertet werden. Er war reversibel. Diese Reaktionen ließen sich immer mit dem Reponieren der Gebärmutter oder mit einem Zug am Peritoneum verbinden. Das spricht zumindest dafür, daß gewissen Kreislaufreaktionen in der Narkose möglich waren und ein Blutdruckanstieg durch Narkotika nicht verhindert wurde.

Abbildung 2

Blutdruckverhältnisse bei einem Kaninchen am Ende der Tragzeit im Leerversuch (obere Kurve) und während der Phase der Gestoseprovokation durch Z-Ligaturen am Uterus zur Minderung der Durchblutung im utero-plazentaren Bereich (untere Kurve).



Die obere und die untere Blutdruckkurve wurden bei trächtigen Kaninchen am Ende der Tragzeit blutig registriert. Bei der oberen Kurve entspricht der Abschnitt 1 der Zeit vor der Operation. Im Bereich 2 wird das Abdomen eröffnet, der Pfeil markiert die Herausnahme der mit den Schwangerschaftsprodukten gefüllten Uterushörner vor die Bauchdecken.

Im Abschnitt 3 wird der Uterus reponiert und im Abschnitt 4 das Abdomen verschlossen. Nr. 5 steht für die Zeit unmittelbar nach der Operation.

Die unten gezeichnete Kurve ermöglicht einen Vergleich mit den oben registrierten Meßdaten. Der Bereich 1 steht für die Zeit vor der Operation. Bei Nr. 2 ist das Abdomen eröffnet. Am vorluxierten Uterus wird bei Nr. 3 die 1., bei Nr. 4 die 2., bei Nr. 5 die 6. bei Nr. 6 die 7. und bei Nr. 7 die 10. Z-Naht im Bereich der plazentaren Haftflächen gelegt. Im Bereich 8 wurde der Bauchraum verschlossen und während der nächsten Abschnitte 9 und 10 das Tier postoperativ überwacht. Der Blutdruckanstieg der Phase 9 ist mit dem Aufwachen des Tieres zu erklären. Bei größerer Narkosetiefe (Nr. 10) sinkt der Blutdruck wieder ab.

Alle Blutdruckschwankungen lassen sich gut mit Manipulationen am parietalen Peritoneum oder an den Uterushörnern erklären, nicht aber mit dem Ereignis der Z-Naht oder ihrer Anzahl.

DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Sicher reicht der Aufbau und die Größe der beschriebenen Tierversuche nicht aus, um etwas Definitives über ein mögliches Gestosemodell zu beschreiben. Der Grund für die Begrenzung dieser Untersuchungen lag in unseren finanziellen Möglichkeiten. Die beantragte Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft wurde uns verweigert.

Es soll durch diese Mitteilung nicht der Wert der Aussagen anderer Untersucher bestritten werden. Auffallend ist aber die Diskrepanz zwischen den einzelnen Beobachtungen verschiedener Untersucher. Das betrifft bei dem gleichen Prinzip der uterinen Minderdurchblutung sowohl die Möglichkeit, eine Gestose zu provozieren, als auch den Umfang und die Häufigkeit dieser Störung. Diejenigen, die mit der uterinen Minderdurchblutung das Sauerstoffangebot und die Wachstumstendenzen der betroffenen Feten beschrieben haben (12, 14, 21, 22), beschrieben aber keine provozierte Gestose. Bei der Bedeutung eines reproduzierbaren Gestosemodells für die Perinatalogie stimmt nachdenklich, daß die, die im Tierversuch so erfolgreich waren, ihre Erkenntnisse nie für die Überprüfung einer Gestosetherapie ausnutzten.

Die Beurteilung der histologischen Präparate^{*)}, es waren die erwähnten Uteri mit den Früchten und Placenten, ergaben keine Hinweise durch die Morphologie auf akut oder chronisch entstandene Gestosen.

^{*)} Herrn P.D. Dr. G. Brandt, Pathologisches Institut der Universität Erlangen, Direktor Prof. Dr. med. V. Becker, danken wir für die Ausführung und Beurteilung.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Tierexperiment mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurde durch die Einengung der Arteria uterina versucht, eine Gestose zu provozieren. Das ist nicht gelungen. Auch die Minderdurchblutung nach Z-Nähten im Bereich der Nidationsstelle blieb bei den Kaninchen ohne Gestose-symptomatik. Folge der Manipulationen an den Uteri waren Aborte und intrauterine Retardierungen der Früchte. Danach ließ sich kein reproduzierbares Gestosemodell schaffen, um im Tierversuch therapeutische Vorstellungen, etwa verschiedene medikamentöse Behandlungen, auf ihre Effektivität zu testen. Die Größe der Versuchsreihen war bei begrenzten finanziellen Möglichkeiten sehr gering. Ihre Aussage soll deshalb nicht früher aus Tierversuchen abgeleitete Hypothesen in Frage stellen. Es stimmt aber nachdenklich, daß bei einem Überblick der Literatur sich die Ergebnisse dieser "klassischen Modellversuche" nicht immer einheitlich interpretieren lassen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABITBOL, M. M.,
G. R. GALLO,
C. L. PIRANI,
W. B. OBER: Production of experimental
toxemia in the pregnant rabbit.
Amer. J. Obstet. Gynec. 124,
460, 1976.
2. BERGER, M.,
D. CAVANAGH: Toxemia of pregnancy. The hyper-
tensive effect of acute experi-
mental placental ischemia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 87,
293, 1963.
3. van BOUWDIJK BASTIAANSE,
M. A.: Kidney and Pregnancy, with an ex-
perimental part concerning the
Ischemia of the Gravid Uterus in
Dogs.
Gynaecologia 127, 1, 1949.
4. van BOUWDIJK BASTIAANSE,
M. A.,
J. L. MASTBOOM: Ischemia of the gravid uterus as
a probable factor in the causing
of toxæmia. In: Hammond, J.,
F. J. Browne (Ed.), Toxaemia of
pregnancy. Human and veterinary.
A Ciba Foundation Symposium, p.
182.
London: J. & A. Churchill Ltd. 1950.
5. van BOUWDIJK BASTIAANSE,
M. A.: Etiological Aspects in the Problem
of Toxemia of Pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 68, 151,
1954.
6. BRFGULLA, K.,
H. PAULI: Schwangerschafts-, Geburts- und
Wochenbettverlauf bei Frauen mit
Übergewicht oder EPH-Gestose.
2nd International Symposium, 5th
Meeting, Organization Gestosis,
October 4, 1972 Aarau.
7. DUNCAN, S. L. B.: The partition of uterine blood
flow in the pregnant rabbit.
J. Physiol. 204, 421, 1969.
8. FRIEDBERG, V.: In: O. Käser, V. Friedberg,
K. G. Ober, T. Thomsen, J. Zander.
Bd. II Gynäkologie und Geburts-
hilfe. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1967.
Die schwangerschaftsspezifischen
Erkrankungen, 450.

9. HODARI, A. A.:
Chronic uterine ischemia and reversible experimental "toxemia of pregnancy".
Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 597, 1967.
10. HODGKINSON, C. P.,
A. A. HODARI:
Uterine artery constriction in pregnancy and experimental hypertension: a concept, a technique.
Obstet. Gynec. Survey 22, 228, 1967.
11. KÖRNER, H.,
R. D. BAUER,
R. BUSSE,
Th. PASCH,
W. SPERLING:
Probleme bei der indirekten Bestimmung des systolischen Blutdrucks am Rattenschwanz.
Vortrag 42. Tagg. Dtsch. Physiol. Ges. Hannover 1. Oktober 1973.
12. KÜNZEL, W.,
F. K. KLÖCK,
H.-D. JUNGE,
W. MOLL:
Uterine blood flow, oxygen uptake, and vascular resistance of pregnant sheep near term.
J. Perinat. Med. 2, 101, 1974.
13. KUMAR, D.:
Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1323, 1962.
14. Mac LAREN, A.:
Genetic and environmental effects on foetal and placental growth in mice.
J. Reprod. Fertil 9, 79, 1965.
15. MAKOWSKI, E. L.,
R. H. HERTZ,
G. MESCHIA:
Effects of acute maternal hypoxia and hyperoxia on the blood flow to the pregnant uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 115, 624, 1973.
16. PAGE, E. W.,
E. OGDEN:
Amer. J. Obstet. Gynec. 38, 230, 1939.
17. PAGE, E. W.,
M. B. GLENDENING:
Studies on the mechanism of an eclampsia-like syndrome in rats.
Amer. J. Obstet. Gynec. 69, 666, 1955.
18. PAGE, E. W.,
E. OGDEN,
G. HILDEBRAND:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 43, 49, 1940.

19. RIPPMMANN, E. T.: Beta-Sympathomimetika - die kausale Behandlung der EPH-Gestose. Schweiz. Rdsch. Mod. (Praxis) 65, 277, (1976).
20. REYNOLDS, S. R. M.: Adaptation of uterine blood vessels and accomodation of the products of conception. Contrib. Embryol. 33, 3, 1949.
21. WIGGLESWORTH, J. A.: Experimental growth retardation in the foetal rat. J. Path. Bact. 88, 1, 1964.
22. WIGGLESWORTH, J. S.: Foetal growth retardation. Brit. Med. Bull. 22, 13, 1966.

BIOGRAPHISCHE DATEN

Name: Friedrich, Frank Hennig

geb.: 20.10.1949 in Nürnberg

Eltern: Vater: Friedrich Hennig - Exportkaufmann
geb. 31.1.1905 - gest. 29.12.1964

Mutter: Ingeborg Hennig, geb. Euler,
geb. 29.9.1920
Angestellte der Stadt Nürnberg seit
1965

Schulbesuch: 1956 bis 1960 Grundschule
Wilhelm-Löhe-Schule, Nürnberg
1960 bis 1970 Gymnasium
Melanchthon-Gymnasium Nürnberg
Altsprachliches Gymnasium
Abschluß: Reifezeugnis Juni 1970

Studium: Studienort: Friedrich-Alexander-
Universität, Erlangen-Nürnberg
Fachrichtung: Humanmedizin
Studiendauer: von WS 1970/71 bis
WS 1975/76
Abschluß: Staatsexamen August 1976

Erlangen, im August 1976

Friedrich Frank Hennig

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990